

Aus dem Zentrum für Physiologie
der Justus Liebig-Universität Gießen

Untersuchung zur zentralnervösen Steuerung der Wärmepolypnoe

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
REINER DIRKS
aus Bremen

Gießen 1974

Aus dem Zentrum für Physiologie
der Justus Liebig-Universität Gießen

Untersuchung zur zentralnervösen Steuerung der Wärmepolypnoe

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
REINER DIRKS
aus Bremen

Gießen 1974

Dekan: Prof. Dr. D. Ringleb

1. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Wünnenberg

2. Berichterstatter: Prof. Dr. G. Lausberg

I n h a l t

	Seite
I. Einleitung	1
II. Methodik	3
III. Ergebnisse	10
IV. Diskussion	22
V. Zusammenfassung	25
VI. Literaturverzeichnis	27



Digitized by the Internet Archive
in 2026



I. Einleitung

Für die Konstanterhaltung der Körpertemperatur bei Wärmebelastung ist bei vielen Tierspecies die respiratorische Wärmeabgabe (Wärmetachypnoe oder Wärmepolypnoe) von großer Bedeutung. Insbesondere Tiere, die keine oder nur wenige Schweißdrüsen besitzen, werden dadurch in die Lage versetzt, durch eine gesteigerte Verdunstung von Wasser im Bereich der Atemwege erhebliche Wärmemengen abzugeben.

An der Steuerung der Wärmetachypnoe sind sowohl Rezeptoren der Körperoberfläche als auch thermosensitive Strukturen der Regio praeoptica beteiligt (1, 17). Weiterhin ist gezeigt worden, daß bei vielen Species (Hund, (11, 12, 13, 14, 15, 16) Ochsen (7), Kaninchen (5), Meer-schweinchen (3, 10)) Erwärmungen des Rückenmarkes Steigerungen der Atemfrequenz bewirken können.

Die qualitative Beziehung zwischen der Temperatur des Spinalmarkes und der Steigerung der Atemfrequenz war also aufgrund früherer Untersuchungen weitgehend bekannt. Weitgehend unbeantwortet blieb jedoch die Frage nach dem anatomischen Substrat der Signalübertragung von den spinalen thermosensitiven Strukturen zu denjenigen hypothalamischen Elementen, von denen aus die Steuerung der Wärmepolypnoe erfolgt. In früheren Untersuchungen war bisher gezeigt worden, daß die aufsteigenden Fasern der spinalen thermosensitiven Strukturen im Bereich des Tractus spinothalamicus laufen (22), und soweit sie an der Steuerung des Kältezitterns beteiligt sind, im dorsalen Hypothalamus enden (24). Der Bahnverlauf der spinalen thermosensitiven Strukturen zu denjenigen hypo-

thalamischen Neuronen, die die Wärmepolypnoe steuern, war jedoch bisher nicht bekannt.

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, in welchen Bereich des Hypothalamus die Afferenzen der an der Steuerung der Wärmepolypnoe beteiligten spinalen thermosensitiven Strukturen ziehen. Gewisse Anhaltspunkte für die Beantwortung dieser Frage ergaben sich bereits aus der Literatur. So wurden bei Einzelfaserableitungen aus dem vorderen Hypothalamus Neurone gefunden, deren Aktivität von der Spinalmarktemperatur abhängig war (5); weiterhin konnte gezeigt werden, daß die EEG-Aktivität des vorderen Hypothalamus durch Spinalmarkerwärmung modifiziert werden kann (25). Aus diesen Arbeiten konnte also bereits geschlossen werden, daß ascendierende Fasern der spinalen thermosensitiven Strukturen nicht nur in den hinteren Hypothalamus ziehen, sondern auch mit weiter rostral gelegenen Strukturen in Verbindung stehen.

Die Hypothese, daß die in den vorderen Hypothalamus ziehenden Afferenzen an der Steuerung der Wärmepolypnoe beteiligt sind, sollte durch weitere Untersuchungen nachgeprüft werden, in deren Verlauf der Einfluß der Spinalmarktemperatur auf die Atemfrequenz vor und nach umschriebener Elektrokoagulation im Bereich des vorderen Hypothalamus untersucht werden sollte.

II. Methodik

1. Versuchstiere

Die Untersuchungen wurden an jugendlichen Meerschweinchen vorgenommen, die ein Gewicht von 350 - 480 g aufwiesen.

Die Versuchstiere entstammten eigener Zucht und wurden unter einheitlichen Bedingungen, d. h. bei gleicher Umgebungstemperatur, Ernährung und Haltung aufgezogen.

2. Durchführung der Versuche

Einen Tag vor dem Versuch wurden in leichter Nembutalnarkose die Koagulationselektroden in den Hypothalamus und die Heizelektroden in den Wirbelkanal eingeführt. Am Versuchstage selbst wurden weitere Meßelemente in leichter Äthernarkose eingeführt.

Die Messungen wurden an nicht narkotisierten Tieren nach vollständigem Abklingen der Äthernarkose durchgeführt. Die Versuchstiere wurden dazu in eine doppelwandige Plexiglaskammer gebracht, wo sie in Bauchlage auf einer Plexiglasplatte fixiert waren (2).

Der Mantelraum der Kammer wurde von Lauda-Thermostaten aus durchströmt. Dadurch konnte sowohl eine gute Temperaturkonstanz ($\pm 0,2^{\circ}$ C), als auch rasche Temperaturänderungen erzielt werden.

Mittels einer Membranpumpe wurde der Kammer Frischluft zugeführt, die vor dem Eintritt in die Respirationskammer einen Wärmeaustauscher durchströmte, so daß die

Temperatur der einströmenden Luft gleich der Wandtemperatur der Stoffwechselkammer war. Der Volumenstrom der zugeführten Frischluft wurde durch ein Rotameter kontrolliert. Die Innentemperatur der Versuchskammer wurde so eingestellt, daß alle Tiere eine Hauttemperatur von $38,8 - 39,0^{\circ} \text{C}$ aufwiesen. Nach Erreichen dieser Temperaturwerte wurde das Spinalmark sechsmal für die Dauer von 2 - 3 Minuten auf eine Temperatur von $42 - 43^{\circ} \text{C}$ aufgeheizt.

Spinalmarkerwärmungen auf diese Temperaturwerte lösten bei keinem der Versuchstiere irgendwelche Schmerzreaktionen aus. Nachdem durch die mehrfache Erwärmung des Spinalmarkes eine sichere Beeinflussung der Atemfrequenz nachgewiesen werden konnte, wurde die Koagulation im Bereich des Hypothalamus durchgeführt. Dieser Eingriff konnte am nichtnarkotisierten Tier durchgeführt werden. Irgendwelche Reaktionen, die auf eine Schmerzempfindung schließen ließen, wurden nicht beobachtet. Sichtbare neurologische Schäden oder Änderungen des Verhaltens infolge der Koagulation waren ebenfalls nicht zu beobachten. Etwa eine Stunde nach der Koagulation wurde erneut die Atemfrequenz des Tieres bei verschiedenen Spinalmarktemperaturen bestimmt. Wie im ersten Teil des Versuches wurden wieder sechs Spinalmarkerwärmungen auf Temperaturen von $42 - 43^{\circ} \text{C}$ durchgeführt. Die Aufheizdauer betrug wieder nur 2 - 3 Minuten, um zu verhindern, daß Miterwärmungen der über dem Spinalmark liegenden Hautareale auftraten.

3. Lokale Erwärmung des Spinalmarkes

Zur Aufheizung umschriebener Bezirke des Spinalmarkes wurde ein 1-Mhz-Hochfrequenzgenerator verwendet, der in Anlehnung an ein von Folkow et al (4) beschriebenes Ge-

rät gebaut worden war. Die Heizleistung betrug in allen Versuchen nicht mehr als 0,1 - 0,2 Watt. Die Heizstromzufuhr erfolgte über 2 Heizelektroden, die durch Brennlack mit den beiden Drähten des Thermoelementes verbunden waren. (Abb. 1)

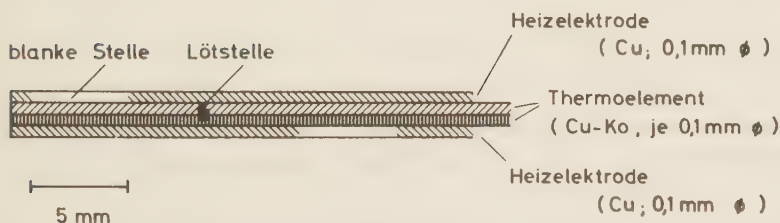


Abb. 1

Kupfer-Konstantan-Thermoelement kombiniert mit Kupfer-Heizelektroden zur Implantation in den Vertebraalkanal.

Die beiden Hochfrequenz-führenden Drähte waren auf einer Länge von 5 mm blank. Die übrigen Teile des Elementes, insbesondere auch die Lötstelle waren durch mehrfache Behandlung mit Brennlack sicher isoliert worden. Zur Implantation dieser Sonde in den Vertebraalkanal wurde

der lumbale Anteil der Wirbelsäule freigelegt, ein Processus spinosus mit der Knochenzange entfernt, und das Foramen vertebrale freipräpariert. Die Sonde wurde dann in den Subarachnoidalraum eingestochen, bis in den Bereich der Segmente C₆ - Th₂ vorgeschoben und durch Vernähung mit der Haut fixiert.

Verletzungen des Spinalmarkes sind nur in seltenen Fällen vorgekommen. Ausgewertet wurden nur Versuche, bei denen die Präparation eine Unversehrtheit des Rückenmarkes ergab.

4. Elektrokoagulation im Bereich des Hypothalamus

Die Ausschaltung umschriebener Gewebebezirke im Hypothalamus wurde mit einer Versuchsanordnung erzielt, die im wesentlichen der Methode der Spinalmarkaufheizung entsprach. Der Hochfrequenzstrom für die Elektrokoagulation wurde von einem Radiotom 612 (Siemens) erzeugt. Für die Ausschaltung eines Gewebszylinders von einem Durchmesser von 1 - 1,5 mm genügte eine Heizleistung von 0,5 - 0,7 Watt bei einer Einwirkungszeit von 5 - 10 sec. Da eine doppelseitige Ausschaltung cerebraler Strukturen erforderlich war, erfolgte die Zufuhr des Hochfrequenzstromes über zwei gleichartige Elektroden, die stereotaktisch in die gewünschte Region vorgeschoben wurden. Die Elektroden bestanden aus lackisolierten Konstantan-Drähten mit einem Durchmesser von 0,1 mm, die an der Spitze 1 mm blank waren. - Die Implantation dieser Elektroden erfolgte auf der Grundlage der von Tindal angegebenen stereotaktischen Daten.

Die mit Nembutal narkotisierten Tiere waren in Bauchlage auf dem beheizten Operationstisch eines stereotaktischen Gerätes fixiert. Mit Hilfe eines Dental-

bohrers wurden 1 mm hinter der Coronarnaht rechts und links von der Sagittalnaht zwei kleine Löcher in die Schädelkalotte gebohrt. Der laterale Abstand von der Sagittalnaht betrug jeweils 1,5 mm. Durch diese Bohrlöcher wurden dann mittels stereotaktischer Führung die Elektroden in die gewünschte Hypothalamus-region vorgeschoben. Die Drähte wurden dann in dieser Lage mit Dentalzement auf der aufgerauhten Schädelkalotte fixiert und durch die Hautnaht nach außen geführt.

5. Messung der Atemfrequenz

Zur Atemfrequenzmessung wurde ein im Atemstrom liegendes Thermoelement verwendet. Etwa 45 Minuten vor Versuchsbeginn wurde unter leichter Äthernarkose beidseits der Nasenlöcher und an der Nasenscheidewand je ein Faden durch die Haut gezogen.

In diese Fäden wurde ein Kupfer-Konstantan-Thermoelement (0,1 mm starker Draht, 40 Ohm Gesamtwiderstand) so eingebunden, daß sich die Lötstelle etwa 2 mm vor einem der beiden Nasenlöcher befand. Die Gegenlötstelle lag in der Kammer. Mit Hilfe dieser Anordnung wurden die Temperaturschwankungen zwischen Inspirations- und Expirationsluft gemessen. Die atemsynchron schwankende Thermospannung wurde durch einen Hellige-EEG-Vorverstärker verstärkt und von einem Hellige-Frequenzmesser aufgenommen. Dadurch wurde eine frequenzproportionale Gleichspannung erzeugt, die von einem Multi-Pen-Recorder (Rikadenki Koggo Co, Japan) fortlaufend registriert wurde.

6. Messung der Körpertemperaturen

In allen Versuchen wurden Hauttemperatur und Spinalmarktemperatur fortlaufend aufgezeichnet. Das Thermoelement zur Aufnahme der Spinalmarktemperatur war mit den Heizdrähten zur Spinalmarkerwärmung (Abb. 1) verbunden. Die Lötstelle lag in der Mitte des geheizten Feldes und erfaßte, wie Temperaturfeldmessungen zeigten, den Mittelwert des Temperaturfeldes. Das Thermoelement zur Messung der Hauttemperatur bestand aus einem 0,14 mm dicken Kupfer-Konstantan-Draht und hatte einen Widerstand von 34 Ohm. Dieses Thermoelement wurde in einer leichten Äthernarkose mit einer Injektionskanüle direkt unter der Haut des Os sacrum durchgezogen. Die Temperatur dieser Stelle wurde als repräsentativ für die mittlere Hauttemperatur angesehen.

Die doppelseitigen Koagulationsherde waren in allen Versuchstieren nahezu symmetrisch. Eingezeichnet wurde jeweils nur der Koagulationsherd einer Seite, um die beteiligten Strukturen besser darstellen zu können, wie in vorausgegangenen Untersuchungen von Brück und Wünnenberg (2) gezeigt wurde.

Zur Lagefixierung wurde das Thermoelement mit einem Faden an der Haut des Tieres befestigt. Spinalmarktemperatur und Hauttemperatur wurden fortlaufend auf dem Multi-Pen-Recorder synchron zur Atemfrequenz registriert.

7. Kontrolle der Lage und Größe des Koagulationsherdes

Nach Beendigung der Versuche wurden die Tiere getötet. Schädel und Wirbelkanal wurden nach Formalinfixierung zur Lagebestimmung des Koagulationsherdes und der Spinalmarksonde präpariert. Um ein räumliches Bild des Koagulationsherdes zu bekommen, wurde eine Gehirnpräparation sowohl in der Sagittal- als auch in der Coronarebene vorgenommen. Die Darstellung des Koagulationsherdes in der Sagittalebene wurde fotografisch

festgehalten. (Abb. 2)

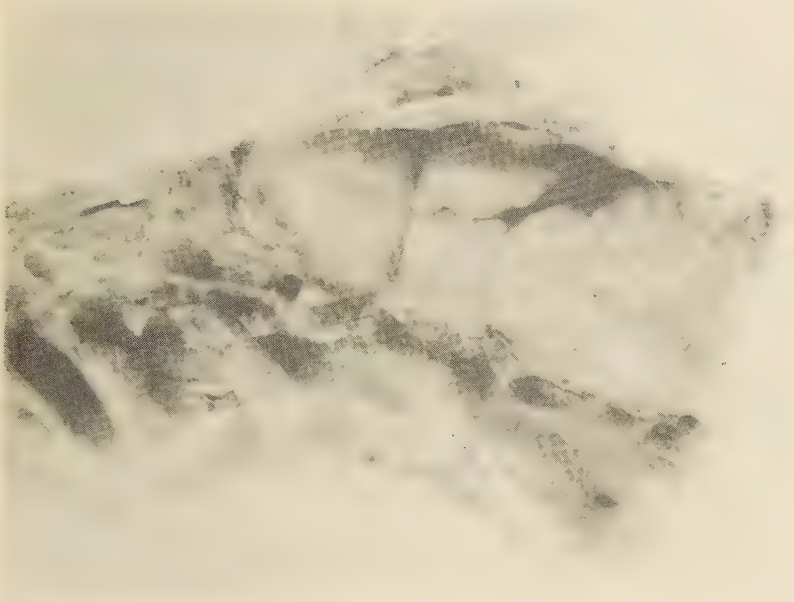


Abb. 2

Lokalisation und Größe der Koagulation

Zur Lagebestimmung in der Coronarebene wurden histologische Serienschritte angefertigt und nach Nissl gefärbt.

III. Ergebnisse

Wie bereits in früheren Untersuchungen gezeigt worden ist, wird Wärmepolypnoe beim Meerschweinchen durch mindestens 3 Gruppen thermorezeptiver Strukturen gesteuert(3). Neben den Thermorezeptoren der Körperoberfläche kommen dabei zunächst thermoreceptive Strukturen der Regio praeroptica (1, 17) und des Spinalmarkes in Betracht (3, 5, 7, 10 - 16).

Die lokale Erwärmung eines dieser 3 thermorezeptiven Felder genügt, um eine signifikante Steigerung der Atemfrequenz auszulösen (3). Weiterhin haben neuere Untersuchungen gezeigt, daß auch abdominale thermoreceptive Strukturen an der Steuerung der Wärmepolypnoe beteiligt sein können. Durch lokale Erwärmung des Abdomens bei Schafen war nämlich ebenfalls eine Steigerung der Atemfrequenz auszulösen (19, 20). Die quantitative Beziehung zwischen der Temperatur dieser thermorezeptiven Felder und der Atemfrequenz ist noch nicht aufgeklärt.

Für die hier beschriebenen Untersuchungen war eine Kenntnis dieser Beziehung jedoch nicht Voraussetzung, da nur die Temperatur eines thermorezeptiven Feldes variiert wurde, und die übrigen Körpertemperaturen konstant gehalten wurden.

Der in früheren Untersuchungen erhobene Befund, daß durch eine lokale Erwärmung der Segmente C_5 - Th_3 eine Steigerung der Atemfrequenz ausgelöst wird, konnte in allen Versuchen bestätigt werden (3, 10).

Ein Beispiel für dieses Verhalten wird im ersten Teil der Abb. 3 dargestellt. Bei einer Hauttemperatur von $38,8^{\circ}C$ und einer Spinalmarktemperatur von $39,2^{\circ}C$ wurden etwa 110-120 Atemzüge/min. registriert, eine Frequenz, die etwa der Ruheatmung eines juvenilen Meerschweinchens entspricht. Durch eine lokale Erwärmung des Spinalmarkes auf $42,6^{\circ}C$ bei unveränderter Hauttemperatur konnte die Atemfrequenz auf 180 Atemzüge/min., d. h. um etwa 50 % gesteigert werden.

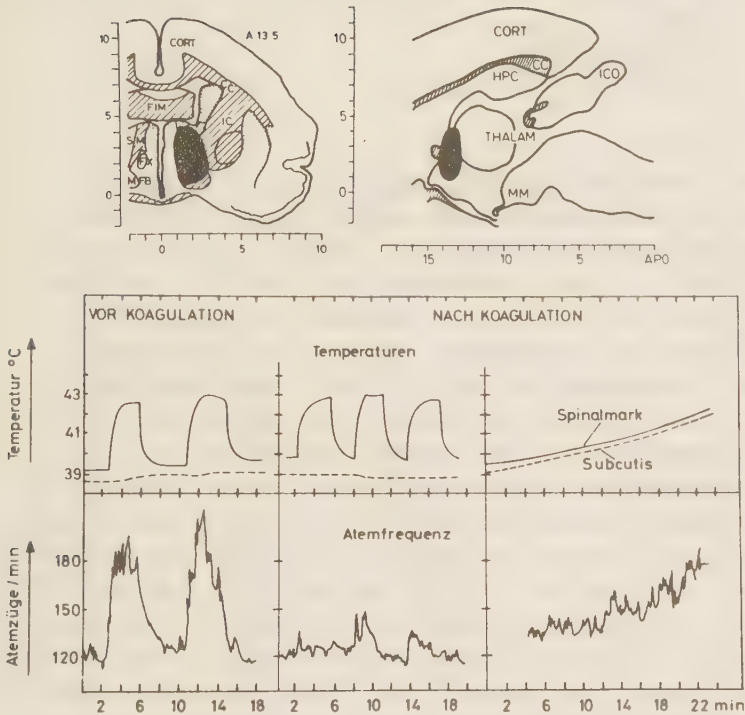


Abb. 3

Versuchsverlauf bei dem Tier Nr. 02.

Bei annähernd konstanter Hauttemperatur führt die Erwärmung des Spinalmarkes im ersten Abschnitt des Versuches zu einer Atemfrequenzsteigerung um ca. 50 %.

Nach Elektrokoagulation im Bereich des vorderen Hypothalamus (2. Abschnitt des Versuches) tritt keine Steigerung der Atemfrequenz durch Spinalmarkerwärmung mehr ein.

Der 3. Abschnitt des Versuches zeigt, daß nach Elektrokoagulation bei Steigerung der Umgebungstemperatur auf 40 °C ein geringer Anstieg der Atemfrequenz erzielt wird, der etwa der Kurve der Hauttemperatur parallel läuft. Der Coronar- und Sagittalschnitt, der Lage und Ausdehnung des Koagulationsherdes zeigt, basiert auf einer Abbildung aus dem stereotaktischen Atlas des Meerschweinchens von Tindal (21).

Abkürzungen zu Abb. 3

MFB	-	Fasciculus medialis telencephal
Fx	-	Fornix
SM	-	Stria medullaris
IC	-	Capsula interna
CC	-	Corpus callosum

Nachdem dieser Befund durch wiederholte Spinalmarkerwärmungen sicher reproduziert werden konnte, wurde über die implantierten Elektroden eine Elektrokoagulation im Bereich des vorderen Hypothalamus durchgeführt. Der beigefügte Sagittal- und Coronar-Schnitt zeigen Lage und Größe des Koagulationsherdes, der ein Teil des Fornix, der Stria medullaris und der mittleren Vorderhornbündel umfaßt. Etwa 1 Stunde nach diesem Eingriff wurden wieder Spinalmarkerwärmungen durchgeführt. Es zeigte sich, daß jetzt eine Steigerung der Atemfrequenz durch die Spinalmarkerwärmung nicht mehr möglich war (2. Teil der Abb. 3). Die durch die Koagulation zerstörten Strukturen waren also offensichtlich an der Steuerung des Wärmehechelns durch die spinalen thermosensitiven Strukturen beteiligt. Die Abhängigkeit der Atemfrequenz von der Temperatur der anderen thermosensitiven Felder (Haut, Regio praeoptica usw.) war nach der Elektrokoagulation nicht vollständig aufgehoben. Im 3. Abschnitt des Versuches wurde durch eine Steigerung der Umgebungstemperatur auf 40° C ein geringer Anstieg der Atemfrequenz erzielt, der etwa der Kurve der Hauttemperatur parallel läuft.

Bei Versuchen, in deren Verlauf akute Eingriffe wie z. B. Elektrokoagulation durchgeführt werden, lassen sich spezifische Einflüsse auf den Versuchsverlauf durch Schock, Angst, Aufregung usw. nicht sicher ausschließen. Es war deshalb notwendig, den gesamten Versuchsverlauf eine Woche nach der Koagulation noch einmal zu wiederholen.

Als Beispiel sei hier der in der Abb. 4 dargestellte
Versuchsverlauf gezeigt.

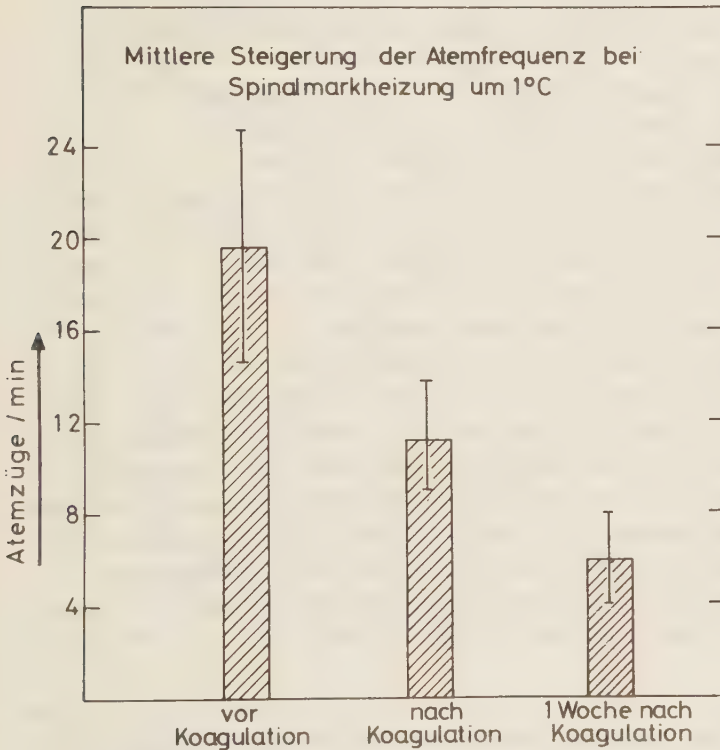


Abb. 4

Mittlere Steigerung der Atemfrequenz (Tier Nr. 688)
bei Spinalmarkheizung um 1°C vor der Koagulation,
1 Stunde, und 1 Woche nach der Koagulation

In dieser Abbildung wurde durch schraffierte Säulen die mittlere Steigerung der Atemfrequenz bei Spinalmarkheizung um 1° C angegeben. Die Mittelwerte der Frequenzsteigerung wurden dabei aus 6 Aufheizperioden ermittelt. Eine Stunde nach der Koagulation konnte in diesem Versuch immer noch eine deutliche Steigerung der Atemfrequenz bei Spinalmarkerwärmung ausgelöst werden, ganz im Gegensatz zu dem in der Abb. 3 gezeigten Versuch, bei dem nach der Koagulation die Spinalmarkerwärmung keinen Einfluß mehr auf die Atemfrequenz hatte. Eine Erklärung für dieses unterschiedliche Verhalten nach der Koagulation ergibt sich aus einem Vergleich der Koagulationsherde. Bei dem in der Abb. 4 dargestellten Versuch wurde durch die Koagulation ein sehr viel kleineres Areal zerstört als bei dem Versuch der Abb. 3 (vergleiche Coronarschnitt der Abb. 3 mit Coronarschnitt 688 in der Abb. 7). Das durch die Koagulation unmittelbar zerstörte Gebiet wird möglicherweise durch nachfolgenden Gewebszerfall oder durch Blutungen in die Peripherie des Koagulationsherdes noch weiter ausgedehnt. Maximale Ausfallerscheinungen, d. h. fehlende Reaktionen der Atmung auf Spinalmarkerwärmung, wurden deshalb erst eine Woche nach der Koagulation gefunden (vergleiche Säulen 2 und 3 in der Abb. 4).

In allen Versuchen, in denen die Koagulationselektroden nicht im vorderen Anteil des Hypothalamus lagen, konnten nach der Koagulation durch Spinalmarkerwärmungen ebenso starke Steigerungen der Atemfrequenz erzielt werden, wie vor dem Eingriff (Abb. 5). In dieser Abbildung, die einen Einzelversuch zeigt, wurde die Höhe der Atemfrequenz vor und während der 6 Aufheizperioden dargestellt. Die Gruppe von Meßwerten wurden durch Regressionsgeraden verbunden. Die Abbildung zeigt unmittelbar anschaulich, daß nach der Koagulation die Reaktion der Atmung auf Spinalmarkheizung keineswegs reduziert ist.

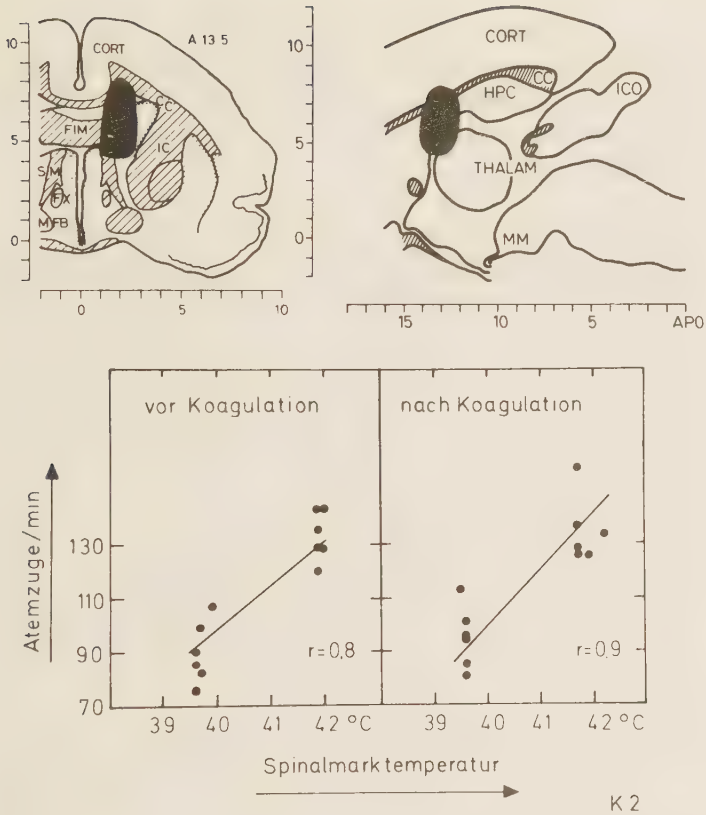


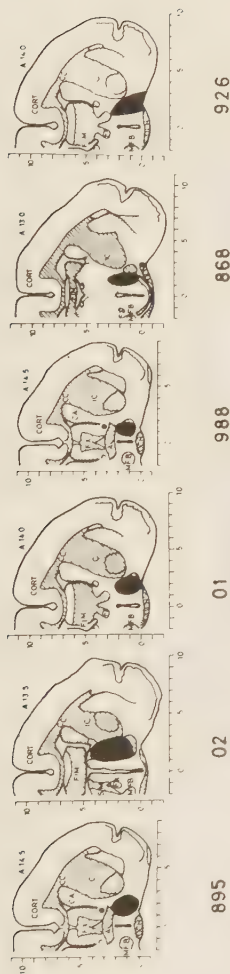
Abb. 5

Kontrollversuch (Tier Nr. 2)

Atemfrequenzsteigerungen vor und nach der Koagulation bei Spinalmarkerwärmung. Nach der Koagulation ist die Reaktion der Atmung auf Spinalmarkheizung nicht reduziert. Coronar- und Sagittalschnitt zeigen Lage und Ausdehnung des Koagulationsherdes. Abkürzungen siehe Abb. 3.

Durch die Elektrokoagulation (der obere Teil der Abbildung zeigt Lage und Größe des Herdes) wurden also keine Strukturen getroffen, die an der Steuerung der Wärmepolypnoe durch spinale Strukturen beteiligt sind.

Die in den Abbildungen 3 - 5 dargestellten Einzelversuche machen bereits deutlich, daß die Beeinflussbarkeit der Atemfrequenz durch die Spinalmarkerwärmung sowohl von der Größe als auch von der Lage des Koagulationsherdes abhängig ist. Dieser Befund wird noch deutlicher durch eine zusammenfassende Darstellung aller Versuchsergebnisse. Die Abb. 6 zeigt die Ergebnisse aller Versuche, bei denen die Effekte der Spinalmarkerwärmung auf die Atmung nach der Koagulation um mehr als 60 % reduziert waren (Gruppe I). Die beigefügten Coronarschnitte dieser Versuche zeigen, daß bei der Koagulation dieser Versuchsgruppe ein Gebiet im Bereich des mittleren Vorderhornbündels zerstört worden war. Wurde dieses Gebiet nicht vollständig zerstört, dann war auch nach der Koagulation der Effekt der Spinalmarkerwärmung auf die Atemfrequenz nur geringfügig reduziert. (Abb. 7, Gruppe II) In der Abb. 8 wurden die Kontrollversuche zusammengefaßt, in denen die Koagulationselektroden in Gebiete außerhalb des Hypothalamus implantiert worden waren. Bei den Versuchen dieser Gruppe führte die Koagulation zu keiner signifikanten Änderung des Heizeffektes.

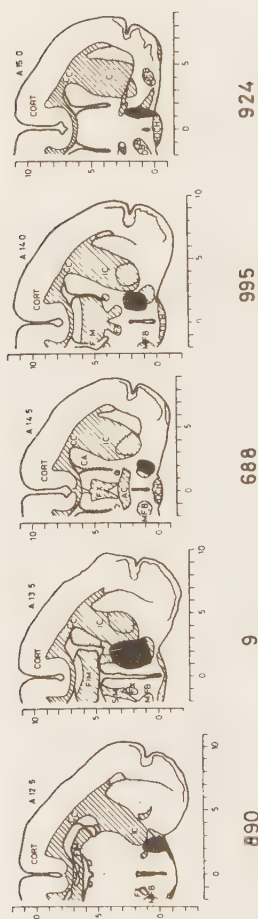


TIER	MITTLERE STEIGERUNG DER ATEMFREQUENZ BEI SPINALMARKHEIZUNG UM 1°C		REDUKTION DES HEIZEFFEKTES NACH KOAGULATION	
	VOR KOAGULATION	NACH KOAGULATION	VOR KOAGULATION	NACH KOAGULATION
895	9,55	2,08	78,7%	
02	12,54	2,80	77,5%	
01	7,93	2,47	69,0%	
988	17,86	6,63	64,4%	
868	23,45	9,06	61,4%	
926	7,81	2,80	64,0%	
	13,19	4,30	Mittelwerte	

Abb. 6

Ergebnisse aller Versuche, bei denen die Reduktion des Heizeffektes nach der Koagulation mehr als 60 % beträgt. (Gruppe I)

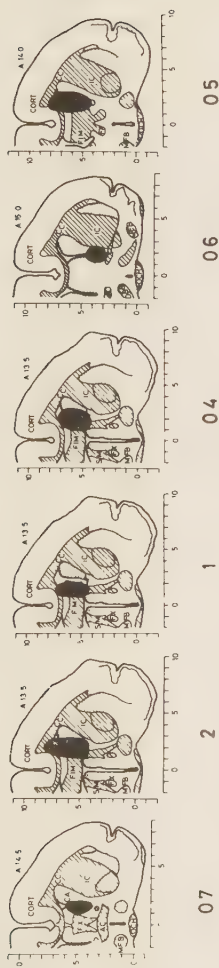
Die Coronarschnitte zeigen Lage und Größe der Koagulationsherde. (Mittleres Vorderhornbündel zerstört)
Abkürzungen siehe Abb. 3.



TIER	MITTLERE STEIGERUNG DER ATEMFREQENZ BEI SPINALMARKHEIZUNG UM 1°C		REDUKTION DES HEIZEFFEKTES NACH KOAGULATION	
	VOR KOAGULATION	NACH KOAGULATION	VOR KOAGULATION	NACH KOAGULATION
890	5,29	2,22	58,0%	
9	5,59	2,51	55,0%	
688	19,70	10,58	46,5%	
995	15,16	9,27	39,5%	
924	16,29	12,64	23,0%	
	12,40	7,22	Mittelwerte	

Abb. 7

Ergebnisse aller Versuche, bei denen bei Spinalmark-
heizung die Atmung nach der Koagulation um weniger
als 60 % reduziert ist. (Gruppe II) Die Coronarschnitte
zeigen Lage und Größe der Koagulationsherde. (Keine
vollständige Zerstörung des mittleren Vorderhornbündels)
Abkürzungen siehe Abb. 3.



TIER	MITTLERE STEIGERUNG DER ATEMFREQUENZ BEI SPINALMARKHEIZUNG UM 1°C		REDUKTION DES HEIZEFFEKTES NACH KOAGULATION
	VOR KOAGULATION	NACH KOAGULATION	
07	10,43	8,15	22,0%
2	18,96	17,68	6,2%
1	13,01	18,23	—
04	8,30	13,20	—
06	6,00	16,05	—
05	11,83	16,30	—
	11,42	14,93	Mittelwerte

Abb. 8

Zusammenfassung der Kontrollversuche, bei denen die Koagulation zu keiner signifikanten Änderung des Heizeffektes führt. Die Coronarschnitte zeigen, daß die Koagulationsherde in Gebieten außerhalb des Hypothalamus liegen. Abkürzungen siehe Abb. 3.

Die in den Abbildungen 6, 7 und 8 aufgeführten Versuchsergebnisse wurden noch einmal in der Abb. 9 zusammengefaßt. Die abszissenparallele Linie zeigt als Mittelwert aller Versuche die vor der Koagulation erzielten Steigerungen der Atemfrequenz bei Erwärmung des Spinalmarkes um 1° C. Die nach der Koagulation registrierten Effekte der Spinalmarkerwärmung wurden, nach den Gruppen getrennt, durch schraffierte Säulen dargestellt. Die Abb. 9 macht deutlich, daß auch in den Versuchen der Gruppe I nach erfolgter Koagulation immer noch ein geringer Einfluß der Spinalmarktemperatur auf die Atemfrequenz zu erkennen ist. Eine hundertprozentige Unterbrechung aller an der Steuerung der Wärmepolypnoe beteiligten Afferenzen der thermosensitiven spinalen Strukturen war also mit der in der Arbeit angewandten Methode nicht möglich.

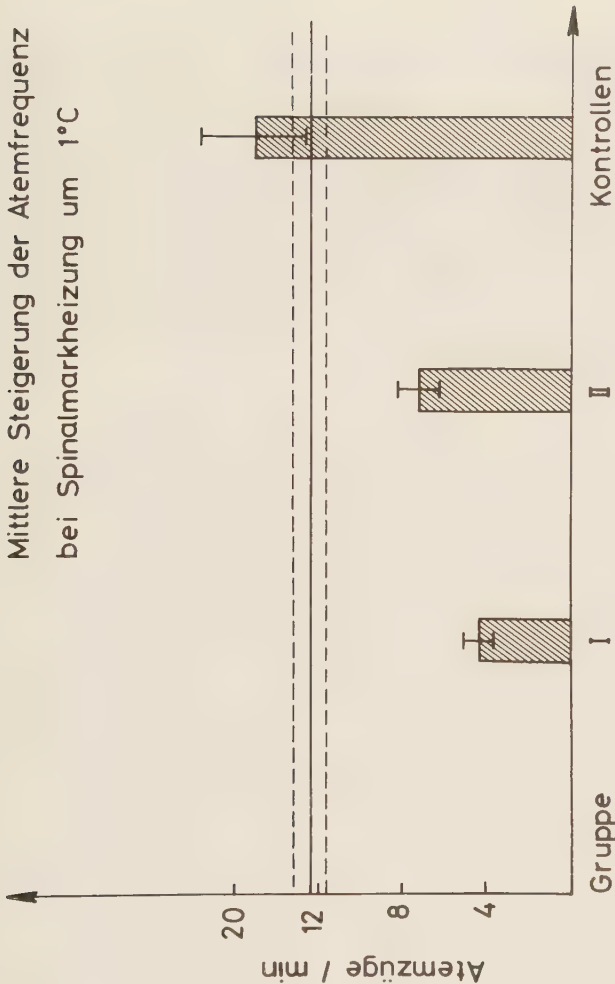


Abb. 9

Zusammenfassung sämtlicher Versuchsergebnisse.

Die abszissenparallele Linie zeigt als Mittelwert aller Versuche die vor der Koagulation erzielte Steigerung der Atemfrequenz bei Erwärmung des Spinalmarkes um 1°C. Die schraffierten Säulen stellen, nach den 3 Gruppen getrennt, die mittlere Steigerung der Atemfrequenz bei Spinalmarkheizung um 1°C dar, die jeweils 1 Stunde nach der Koagulation gemessen wurde.

IV. Diskussion

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Versuche bestätigen zunächst ältere Untersuchungen, in denen eine Beteiligung spinaler thermosensitiver Strukturen an der Steuerung der Wärmetachypnoe nachgewiesen wurde (3, 5, 7, 10-16). Darüber hinaus konnte mit dieser Arbeit gezeigt werden, daß die Afferenzen aus der spinalen thermosensitiven Region, soweit sie an der Steuerung des Hechelns beteiligt sind, in den vorderen Hypothalamus ziehen. In diesem Gebiet scheint auch die Integration der aus den übrigen Rezeptorgebieten einlaufenden Signale und eine Umschaltung auf das effektorische System zu erfolgen. Die Frage, ob durch die Koagulation nur die aufsteigenden Fasern der spinalen thermosensitiven Strukturen oder auch integrative und effektorische Elemente zerstört wurden, läßt sich noch nicht mit letzter Sicherheit beantworten. In einigen Versuchen war nämlich nach der Koagulation lediglich der Einfluß der spinalen receptiven Strukturen auf das Wärmehecheln gestört. Durch Erwärmung der Haut war jedoch immer noch eine Steigerung der Atemfrequenz möglich. (Abb. 3) Es ist zu vermuten, daß in diesem Versuch vorwiegend aufsteigende Fasern der spinalen thermosensitiven Strukturen zerstört wurden. In den meisten übrigen Versuchen war jedoch nach der Koagulation auch der Einfluß der Hauttemperatur auf die Atmung reduziert. Daraus ist zu schließen, daß in diesen Versuchen auch integrative Strukturen ausgeschaltet wurden.

Hinweise auf die Existenz thermointegrativer Strukturen im vorderen Anteil des Hypothalamus ergeben sich auch aus den neurophysiologischen Befunden von Guieu und Hardy (6). In diesen Untersuchungen wurde die Aktivität von Einzelfasern bei Spinalmarkerwärmung und bei

Erwärmung der Regio praeoptica registriert. Dabei wurden 2 Gruppen von Neuronen gefunden, erstens in der Regio praeoptica Einheiten, die nur auf Änderungen der Eigentemperatur reagierten und deshalb als Thermodetektoren, d. h. als Meßfühler angesehen wurden und zweitens im vorderen Hypothalamus gelegene Strukturen, die sowohl auf Spinalmarkerwärmung als auch auf Erwärmung der Regio praeoptica reagierten und deshalb als integrative Elemente angesehen werden müssen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, die eine Verbindung zwischen den spinalen thermosensitiven Arealen und Strukturen des vorderen Hypothalamus erkennen lassen, ergänzen Untersuchungen von Wünnenberg und Brück über den Verlauf aufsteigender Fasern aus der thermosensitiven Region des Spinalmarkes (24). In dieser früheren Arbeit konnte durch Koagulation im Bereich des Zwischenhirnes gezeigt werden, daß die aufsteigenden Fasern, die an der Steuerung des Kältezitterns beteiligt sind, im hinteren Hypothalamus enden. Nach Koagulation in diesem dorsalen Bereich konnte nämlich die Zitteraktivität durch Spinalmarkerwärmung nicht mehr beeinflußt werden. Nach Zerstörung des anterioren Hypothalamus war es jedoch weiterhin möglich, durch Kältebelastung ausgelöste Zitteraktivität durch Erwärmung der spinalen Segmente C₅ - Th₃ zu blockieren. Auf der Basis dieser älteren Untersuchungen von Wünnenberg und Brück (24) und der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Befunde ergibt sich damit folgendes Bild: Die Afferenzen der spinalen thermosensitiven Strukturen ziehen sowohl in den dorsalen Abschnitt des Hypothalamus als auch in den vorderen Hypothalamus-anteil. In diesen Regionen erfolgt dann eine Umschaltung auf die effektorische Zitterbahn bzw. auf effekto-

rische Bahnen, die an der Auslösung von Hecheln beteiligt sind. Das würde bedeuten, daß die verschiedenen Stellglieder der Temperaturregulation von räumlich getrennten Hypothalamusgebieten aus angesteuert werden. Weiterhin müßte angenommen werden, daß nicht nur der hintere Hypothalamusabschnitt, sondern vielmehr der gesamte Hypothalamus als Sitz thermointegrativer Strukturen anzusehen ist.

Die Regio praeoptica dagegen würde sich hinsichtlich ihrer Funktion deutlich vom Hypothalamusgebiet abheben (1, 8, 9, 17, 18). Dieses Gebiet wäre nämlich als Meßfühler im regeltechnischen Sinne ohne integrative Funktion zu betrachten.

Die Annahme, daß Afferenzen der spinalen thermosensitiven Strukturen, sowohl im dorsalen als auch im rostralen Hypothalamus enden, wird durch neurophysiologische Befunde gestützt. In Versuchen mit lokalen EEG-Ableitungen aus verschiedenen Gebieten des Zwischenhirns konnte nämlich gezeigt werden, daß bei Erwärmung des Spinalmarkes die EEG-Frequenz im vorderen Hypothalamus zunimmt, im hinteren Hypothalamus dagegen abnimmt (23). Dieses unterschiedliche Verhalten der elektrischen Aktivität bei Spinalmarkerwärmung steht im Einklang mit den Befunden der Koagulationsversuche, in denen gezeigt wurde, daß den thermointegrativen Strukturen des vorderen und des hinteren Hypothalamus unterschiedliche Funktionen zukommen.

V. Zusammenfassung

Bei jugendlichen Meerschweinchen (350 - 480 g) wurde der Bahnverlauf der spinalen thermosensitiven Strukturen zu denjenigen hypothalamischen Neuronen untersucht, die an der Steuerung der Wärmepolypnoe beteiligt sind.

Die Versuche wurden an unnarkotisierten Tieren vorgenommen, bei denen tags zuvor Elektroden und Thermo-elemente stereotaktisch implantiert worden waren. Es wurden folgende Befunde erhoben:

1. Erwärmung des cervico-thorakalen Anteils des Rückenmarkes bewirkt eine Atemfrequenzsteigerung.
2. Nach der Elektrokoagulation im Bereich des vorderen Hypothalamus sind die Effekte der Spinalmarkerwärmung auf die Atmung deutlich reduziert.
3. Der Grad der Reduktion des Heizeffektes auf die Atmung ist von der Lage und Größe des Koagulationsherdes abhängig. Die Atemfrequenz bei Spinalmarkheizung war am stärksten reduziert, wenn das Gebiet im Bereich des mittleren Vorderhornbündels vollständig zerstört wurde, nach Elektrokoagulation der Regio praeoptica war sie nicht reduziert.
4. Elektrokoagulation außerhalb des Hypothalamus führte zu keiner signifikanten Änderung des Heizeffektes (Kontrollversuche).

Die vorliegenden Untersuchungen, in Zusammenhang mit früheren Ergebnissen, zeigen also, daß der gesamte Hypothalamus als Sitz thermointegrativer Strukturen anzusehen ist.

Die Afferenzen der spinalen thermosensitiven Strukturen ziehen sowohl in den dorsalen Abschnitt des Hypothala-

mus als auch in den vorderen Hypothalamusanteil. In diesen Regionen erfolgt dann eine Umschaltung auf die effektorische Zitterbahn bzw. auf effektorische Bahnen, die an der Auslösung von Hecheln beteiligt sind. Die Regio praeoptica müßte dagegen als Meßfühler im regeltechnischen Sinne ohne integrative Funktion betrachtet werden.

VI. Literaturverzeichnis

- 1 BENZINGER, Th.:
The thermal homeostasis of man.
Symp. Soc. exp. Biol. 18, 49 - 80 (1964)
- 2 BRÜCK, K. und W. WÜNNENBERG:
Beziehungen zwischen Thermogenese im
braunen Fettgewebe, Temperatur im cer-
vicalen Anteil des Vertebralkanals und
Kältezittern.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 290
167 - 183 (1966)
- 3 BRÜCK, K., WÜNNENBERG, W., GALLMEIER, H., ZIEHM, B.:
A mode of thermal adaption: Shift of
threshold temperatures for shivering
and heat polypnea.
J. Physiol. (Paris) 63, 213-215 (1971)
- 4 FOLKOW, B., G. STRÖM, and B. UNVÁS:
Cutaneous vasodilatation elicited by
local heating of the anterior hypo-
thalamus.
Acta physiol. scand. 17, 317-326 (1949)
- 5 GUIEU, J. D. and J. D. HARDY:
Effects of preoptic and spinal cord
temperature in control of thermal
polypnea.
J. Appl. Physiol. Vol. 28, Nr. 4,
540-542 (1970)

- 6 GUIEU, J. D. and J. D. HARDY:

Effects of heating and cooling of the spinal cord on preoptic unit activita.
J. Appl. Physiol. Vol. 29, Nr. 5 675 - 683 (1970)

- 7 HALES, J. R. S., JESSEN, C.:

Increase of cutaneous moisture loss caused by local heating of the spinal cord in the ox.
J. Physiol. (Lond.) 204, 40-42 (1969)

- 8 HAMMEL, H. T., D. C. JACKSON, J. A. STOLWIJK, J. D. HARDY, and S. B. STROEMME:

Temperature regulation by hypothalamic proportional control with an adjustable set point.
J. appl. Physiol. 18, 1146-1154 (1963)

- 9 HEMINGWAY, A., Th. RASMUSSEN, H. WIKOFF, and A. T. RASMUSSEN:

Effects of heating hypothalamus of dogs by diathermy.
J. Neurophysiol. 3, 329-338 (1940)

- 10 HERRMANN, H. J.:

Die Wärmetachypnoe des Meerschweinchen in Abhängigkeit von der Temperatur des vorderen Hypothalamus, des Cervicalmarks, des Lumbalmarks und der Körperoberfläche.
Inaug.-Diss., Gießen 1972

11 JESSEN, C.:

Auslösung von Hecheln durch isolierte
Wärmung des Rückenmarks am wachen Hund.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 297,
53-70 (1967)

12 JESSEN, C.:

Hecheln bei isolierten Temperaturänderun-
gen von Rückenmark und Hypothalamus am
wachen Hund.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 310, R 53
(1970)

13 JESSEN, C. und O. LUDWIG:

Spinal cord and hypothalamus as core sen-
sors of temperature in the conscious dog.
II. Addition of signals.
Pflügers Arch. 324, 205-216 (1971)

14 JESSEN, C. und Th. MAYER:

Spinal cord and hypothalamus as core sen-
sors of temperature in the conscious dog.
I. Equivalence of responses.
Pflügers Arch. 324, 109-204 (1971)

15 JESSEN, C., E. SIMON, R. KULLMANN:

Untersuchungen zur Thermosensivität von
Rückenmark und Hypothalamus am wachen Hund.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 300, R 44
(1968)

- 16 JESSEN, C. und E. SIMON:
Spinal cord and hypothalamus as core
sensors of temperature in the conscious
dog.
III. Identity of functions.
Pflügers Arch. 324, 217 - 226 (1971)
- 17 MAGOUN, H. W., HARRISON, F., BROBECK, J. R., and S. W.
RANSON:
Activation of heat loss mechanisms by
local heating of the brain.
J. Neurophysiol. 1, 101-114 (1938)
- 18 NAKAYAMA, T., H. T. HAMMEL, J. D. HARDY, and J. S.
EISENMAN:
Thermal stimulation of elektrical akti-
vity of single units of the preoptic re-
gion.
Amer. J. Physiol. 204, 1122-1126 (1963)
- 19 RAWSON, R. O., and K. P. QUICK:
Evidence of deep-body thermoreceptor re-
sponse to intraabdominal heating of the
ewe. J. Appl. Physiol. 28, 813-820, (1970)
- 20 RAWSON, R. O., and K. P. QUICK:
Thermoregulatory responses to temperature
signals from the abdominal viscera of
sheep.
J. Physiol. (Paris) 63, 399-402, (1971)
- 21 TINDAL, J. S.:
The forebrain of the guinea pig in
stereotaxis coordinates.
J. comp. Neurol. 124, 259-266 (1965)

- 22 WÜNNENBERG, W.:
 Untersuchungen über Lokalisation und
 Funktionsweise zentraler thermosensi-
 tiver Strukturen.
 Habilitationsschrift Marburg/Lahn 1969
- 23 WÜNNENBERG, W.:
 Alteration of EEG-Activity of the
 Hypothalamus by Thermal Stimulation
 of the Spinal Cord
 Pflügers Arch. 344, 75-82 (1973)
- 24 WÜNNENBERG, W., BRÜCK, K.:
 Studies on the ascending pathways from
 the thermosensitive region of the spinal
 cord.
 Pflügers Arch. 321, 233-241 (1970)
- 25 WÜNNENBERG, W., HARDY, J. D.:
 Response of single units of the posterior
 hypothalamus to thermal stimulation.
 J. appl. Physiol. 33, 547-552 (1972)

L e b e n s l a u f

Am 20. 3. 1949 wurde ich als Sohn des Stellerrats Hermann Dirks in Bremen geboren.

Nach vierjährigem Grundschulbesuch in Bremen-St. Magnus trat ich Ostern 1960 in das Gerhard-Rohlf-Gymnasium in Bremen-Vegesack ein. Im Juni 1968 bestand ich die Reifeprüfung. Im Oktober 1968 begann ich das Studium der Zahnheilkunde an der Philipps-Universität Marburg. Im April 1971 wurde ich an der Justus-Liebig-Universität Gießen immatrikuliert. Hier legte ich am 6. Dezember 1973 die zahnärztliche Prüfung ab.

Herrn Prof. Dr. med. Wolf Wünnenberg möchte
ich herzlich für die Themenstellung, die
freundliche Unterstützung und Durchsicht der
Arbeit danken.

